

**SOLITÄRE SCHILDDRÜSENADENOME
MIT UND OHNE ATYPIEN**

– Diagnostik, operative Behandlung und Langzeitergebnisse –

Werner Zanzinger

München 1981

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. G. Heberer

SOLITÄRE SCHILDDROSENADENOME MIT UND OHNE ATYPIEN

- Diagnostik, operative Behandlung und Langzeitergebnisse -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Werner Zanzinger
aus München

1981



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Spelsberg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Heberer

Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
--------	--------------------

Tag der mündlichen Prüfung: **3.12.81**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	5
2. FRAGESTELLUNG	8
3. METHODIK	8
3.1. Krankengut	8
3.2. Krankenblattauswertung	9
3.3. Nachuntersuchung	9
3.3.1. Fragebogen	9
3.3.2. Klinisch endokrinologische Nachuntersuchung	9
3.4. Überprüfung der histologischen Befunde	9
4. ERGEBNISSE	15
4.1. <u>SCHILDDROSENADENOME MIT ATYPIEN</u>	15
4.1.1. Analyse der Krankenblätter	15
4.1.1.1. Häufigkeit der atypischen Adenome	15
4.1.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	15
4.1.1.3. Beobachtungszeitraum	16
4.1.1.4. Korrelation von Adenomen mit Atypien und szintigraphisch-endokrinologischem Befund	17
4.1.1.5. Adenome mit Atypien und histologische Typisierung	18
4.1.2. Intraoperativer Schnellschnitt und Schilddrüsenadenome mit Atypien	20
4.1.2.1. Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung	20
4.1.2.2. Endgültige histologische Diagnose im Paraffinschnitt	20
4.1.2.3. Übereinstimmung von Schnellschnitt und endgültiger Histologie bei Adenomen mit Atypien	21
4.1.3. Operationsverfahren bei atypischen Adenomen	23
4.1.3.1. Postoperative Komplikationen	24
4.1.4. Analyse der Fragebögen	25
4.1.5. Nachuntersuchung	27

	Seite
4.2. <u>SCHILDDROSENADENOME OHNE ATYPIEN</u>	29
4.2.1. Analyse der Krankenblätter	29
4.2.1.1. Häufigkeit der Adenome ohne Atypien	29
4.2.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	29
4.2.1.3. Beobachtungszeitraum	30
4.2.1.4. Korrelation von Adenomen ohne Atypien und szintigraphisch-endokrinologischem Befund	31
4.2.2. Intraoperativer Schnellschnitt bei Adeno- men ohne Atypien	32
4.2.2.1. Ergebnis der Schnellschnittunter- suchung	32
4.2.2.2. Endgültige histologische Diagnose im Paraffinschnitt	32
4.2.2.3. Übereinstimmung von Schnellschnitt und endgültiger Histologie	32
4.2.3. Operationsverfahren bei Adenomen ohne Atypien	33
4.2.4. Analyse der Fragebögen	34
4.2.5. Nachuntersuchung	36
 4.3. <u>PATIENTEN MIT PAPILLÄREM ADENOM (PAPILLÄREM KARZINOM)</u>	 39
4.3.1. Operationsverfahren bei papillärem Karzinom	40
4.3.2. Analyse der Fragebögen	40
4.3.3. Nachuntersuchung	40
 5. DISKUSSION	 43
6. ZUSAMMENFASSUNG	50
7. LITERATURVERZEICHNIS	52
8. LEBENS LAUF	59
9. DANKSAGUNG	60

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

=====

	Seite
Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung bei atypischem Adenom	15
Abb. 2 Zeitintervall zwischen Operation und Nachuntersuchung bei Patienten mit atypischem Adenom	16
Abb. 3 Prozentualer Anteil von Atypien bei den verschiedenen histologischen Schilddrüsenadenomen	18
Abb. 4 Häufigkeit von Atypien bei follikulären und onkozytären Adenomen	19
Abb. 5 Operationsverfahren bei atypischen Adenomen	23
Abb. 6 Alters- und Geschlechtsverteilung bei solitären Adenomen ohne Atypien	30
Abb. 7 Intervall zwischen Operation und Nachuntersuchung bei Patienten mit follikulären Adenomen	31
Abb. 8 Operationsverfahren bei Adenomen ohne Atypien	33
Tabelle 1 Einteilung der Adenome nach WHO	6
Tabelle 2a und b Erhebungsbogen für Schilddrüsenadenome mit und ohne Atypien	11 12
Tabelle 3 Fragebogen für Patienten nach Operation wegen Adenomen mit und ohne Atypien	13
Tabelle 4 Erhebungsbogen für die Nachuntersuchung bei Patienten nach Operation wegen Adenomen mit und ohne Atypien	14
Tabelle 5 Korrelation des histologischen Befundes mit dem szintigraphischen Befund	17

	Seite
Tabelle 6 Atypien und histologischer Adenomtyp	18
Tabelle 7 Endgültige Histologie nach Paraffineinbettung von Resektaten mit Schnellschnitt- ergebnis „atypisches Adenom“	21
Tabelle 8 Treffsicherheit der Schnellschnittdiagnose bei entsprechendem histologischen Befund	22
Tabelle 9 Primäre Operationsverfahren bei atypischen Adenomen und postoperativ erkannter Struma maligna	24

1. EINLEITUNG

Im allgemeinen stellt die Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen heute kein Problem mehr dar. Klinische, endokrinologische, radiologische und histologische Untersuchungen definieren Krankheitsbilder, wie zum Beispiel blande Knotenstruma, autonomes Adenom, Basedow-Struma oder Struma maligna und bestimmen die einzuschlagende Therapie (10, 19, 20, 21).

Eine Sonderstellung nehmen jedoch die Schilddrüsenadenome ein. Von Schilddrüsenadenomen, im Gegensatz zur adenomatösen bzw. nodösen Struma der Endemiegebiete, spricht der Pathologe nur dann, wenn die Restschilddrüse unverändert oder höchstens regressiv verändert ist. Derartige echte Adenome sind in der Regel solitär und in Endemiegebieten relativ selten (22). Ihre regional unterschiedliche Häufigkeit ist zum Teil für den Widerspruch der Malignitätsraten kalter Knoten in der Literatur verantwortlich (6, 18, 22).

Die histologische Einteilung dieser Schilddrüsenadenome, wie sie von der WHO 1974 festgelegt wurde, unterscheidet zwei Gruppen: Die follikulären Adenome und die Gruppe der papillären und atypischen Adenome. Die follikulären Adenome können verschiedenartige Differenzierungen zeigen, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

FOLLIKULÄRE ADENOME

- Mikrofollikulär	Fetal
- Makrofollikulär	Colloid
- Follikulär	Simple
- Trabekulär	Embryonal
- Großzellig eosinophil = Onkozytär	Hürthle Cell

ANDERE ADENOME

- Papilläre	Papillary
- Atypische	Others

Tabelle 1: Einteilung der Adenome nach WHO (20).

Gegenüberstellung der deutschen und englischen
Bezeichnung

Eine Sonderstellung nehmen bei den meisten Pathologen die papillären Adenome ein. In der Regel werden sie heute zu den hochdifferenzierten Karzinomen gerechnet (2, 24).

Während die Gruppe der follikulären Solitäradenome im Serienschnitt nach Paraffineinbettung, aber auch im intraoperativen Schnellschnitt, relativ gut zu beurteilen ist, ist die Begutachtung von Schilddrüsenadenomen mit Atypien problematisch. Noch schwieriger, wenn nicht gar unmöglich, wird es für den Pathologen, atypische Adenome von den entsprechenden hochdifferenzierten follikulären Karzinomen im Schnellschnitt abzugrenzen (40, 42). Wichtig ist dabei das Wissen um eine vorausgegangene thyreostatische Therapie. Thyreostatika vom Typ des Thiamazol oder Carbimazol führen im histologischen Bild zu Atypien jeden Stärkegrades ohne pathognomonische Bedeutung.

Erst wenn bei atypischen Adenomen eine vorausgegangene thyreostatische Behandlung ausgeschlossen ist, sind echte Atypien zu diagnostizieren (25).

Gerade die intraoperative Differenzierung zwischen hochdifferenziertem Karzinom und atypischem Adenom wäre aber für den Chirurgen bezüglich der einzuschlagenden Therapie von großer Wichtigkeit. Ein Malignitätsnachweis würde die Thyreoidektomie verlangen, der Ausschluß der Malignität die risikolosere Knotenexstirpation bzw. Enukleation ausreichend erscheinen lassen.

Wird die Diagnose einer Struma maligna aber erst nach Paraffineinbettung gestellt, so ist die Thyreoidektomie in einem zweiten Eingriff durchzuführen, der ungleich schwieriger und bezüglich der Morbidität des Eingriffs gefährlicher ist (56, 57).

Eine Reihe von Autoren betrachtet die solitären Schilddrüsenadenome als potentielle Malignome (5). Sie empfehlen aus diesem Grund immer die Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite (5, 22, 32, 46).

Abzugrenzen von den Schilddrüsenadenomen in sonst unveränderter Schilddrüse ist die Knotenbildung in der Schilddrüse, wie wir sie im Endemiegebiet kennen. HASTINGS berichtet von Autopsiestudien nicht selektierter Patienten, bei denen jeder zweite Erwachsene einen oder mehrere pathologisch anatomisch nachweisbare Knoten in der Schilddrüse aufwies (16). Diese Knoten treten auf der Basis eines veränderten Schilddrüsgewebes, einer Struma, auf. Man spricht von einer Struma colloidosa bzw. Struma adenomatosa, wobei meist multiple Knoten anzutreffen sind, deren Malignitätsrate gering ist. Dies bedingt die relativ niedrige Malignitätsrate kalter Knoten im Endemiegebiet von etwa 5 - 10 % (6, 32). Diese Art von Knotenbildung in der Schilddrüse wird im folgenden nicht angesprochen.

2. FRAGESTELLUNG

Aufgrund der dargestellten ungeklärten Fragen von Diagnostik und Therapie solitärer Schilddrüsenadenome war das Ziel der Arbeit:

- 1) Die Häufigkeit derartiger Adenome in unserem Krankengut (Endemiegebiet) festzustellen,
- 2) Die angewandten Operationsverfahren aufzuzeigen,
- 3) Die Sicherheit der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung zu ermitteln,
- 4) Durch eine Nachuntersuchung das Langzeitergebnis nach Operation derartiger Adenome zu erfahren,
- 5) Aufgrund der ermittelten Daten zur Frage Stellung zu nehmen, ob beim solitären Schilddrüsenadenom die Adenomexstirpation, die subtotale Resektion, die Lobektomie bzw. Hemithyreoidektomie oder die Thyreoidektomie das adäquate Behandlungsverfahren ist.

3. METHODIK

3.1. Krankengut

An der Chirurgischen Universitätsklinik München wurden vom 1.1.1968 bis zum 31.12.1978 2077 Patienten wegen einer Schilddrüsenerkrankung operiert. Bei 85 Patienten (4 %) ergab die histologische Untersuchung des Operationspräparates ein atypisches Adenom bzw. ein Adenom mit follikulärer bzw. papillärer Differenzierung. Diese Patienten (68 Frauen und 17 Männer) sind Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

3.2. Krankenblattauswertung

Die Krankenblattauswertung erfolgte nach dem in den Tabellen 2a und 2b abgebildeten Erhebungsbogen.

3.3. Nachuntersuchung

3.3.1. Fragebogen

Alle Patienten mit der Diagnose eines "echten" Schilddrüsenadenoms wurden angeschrieben. Tabelle 3 zeigt ein Muster des Fragebogens. Erfolgte keine Antwort, wurde der Patient erneut angeschrieben. Wurde wieder nicht geantwortet, wurde der Hausarzt bemüht.

3.3.2. Klinisch-endokrinologische Nachuntersuchung

Patienten, die nur in einer Frage über Auffälligkeiten berichteten, wurden zur Nachuntersuchung einbestellt.

Neben ausführlicher Anamnese wurde dabei die Schilddrüse palpiert sowie die peripheren Schilddrüsenwerte bestimmt und ein Szintigramm durchgeführt. Die Nachuntersuchung wurde von Frau Prof. R. Pickardt in der Medizinischen Klinik Innenstadt (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und Herrn Priv. Doz. Dr. B. Günther in der Chirurgischen Universitätsklinik Großhadern durchgeführt. Tabelle 4 zeigt den Erhebungsbogen der Nachuntersuchung.

3.4. Überprüfung der histologischen Befunde

Alle schriftlichen Befunde der histologischen Diagnose „atypisches Adenom“ und „follikuläres bzw. onkozytäres Adenom ohne Atypien“ wurden von Herrn Prof. Dr. Löhns aus dem Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Eder) noch einmal durchgesehen. Ließ die Beurteilung keine eindeutige Diagnose erkennen, wurde das Präparat aus dem Archiv entnommen und erneut untersucht.

Alle Fälle, bei denen die histologische Diagnose von Schnellschnitt und Paraffineinbettung nicht übereinstimmte, wurden von Herrn Prof. Dr. Löhrs noch einmal begutachtet. Die Auswertung der histologischen Befunde erfolgte bei der Zuordnung zu einer Struma maligna nach den von der WHO 1974 aufgestellten Richtlinien (20).

Op - Datum		<u>Tastbefund der Schilddrüse</u>	
Name:		Größe: 0 I II III	
Alter:		<u>Szintigramm</u> Kalte Knoten Heiße Knoten Suppressionstest TSH - Test	
<u>Diagnose</u> Blande Struma mit kalten Knoten ohne Hyperthyreose (ohne auton. Aden.) Autonomes Adenom solitär multilokulär kompensiert dekompensiert Thyreoiditis Struma maligna mit Metastasen ohne	Rezidiv m. Jahr der Op.	<u>Trachealserie</u> Trachealverdrängung Trachealstenose Tracheomalazie Substernaler Strumaanteil	
		<u>HNO - Befund</u> Stimmbandvorschädigung	
		<u>Medikamentöse Vorbehandlung</u> Schilddrüsenhormone Thyreostatika	
		<u>Weitere Befunde</u> Ophthalmopathie Hyperzirkulation	
<u>Stoffwechsellaage</u> euthyreot hypothyreot hyperthyreot		<u>Besonderes</u>	

Tabelle 2a: Erhebungsbogen für Schilddrüsenadenome mit und ohne Atypien Teil 1

<u>Resektion</u> subtotal re/li total re/li Enukleation re/li Ausschälung re/li Isthmusburchtrennung Resektion des L. pyramidalis	<u>Stimmbandfunktion</u> o.B. nach klinischer Prüfung HNO - Befund Recurrensparese re/li Postikusparese re/li
<u>Gefäße</u> Darstellung oberer Unterbindung re/li Pol Durchtrennung re/li Darstellung unterer Unterbindung re/li Pol Durchtrennung re/li	<u>weitere Komplikationen</u> Wundheilungsstörung Blutung Wundrevision Tracheotomie Reoperation
	<u>Postop. Aufenthalt</u> Dauer in Tagen:
<u>Recurrens</u> Darstellung re/li Läsion intraop. re/li	<u>Pathologie</u> Zytologie: Schnellschnitt: Histologie:
<u>Epithelkörperchen</u> Darstellung	
<u>schwieriger Op-Vorgang</u> Einkerben d. geraden Halsmusk. Sternotomie re/li Neckdissection	
<u>Drainage</u> Hautwunde Stichinzision	<u>Besonderes</u>
<u>Operateur</u>	

Tabelle 2b: Erhebungsbogen für Schilddrüsenadenome mit
und ohne Atypien Teil 2

1. Haben Sie seit der letzten Operation wieder einen Kropf bekommen?	Ja	Nein
2. Ist wieder ein Knoten am Hals aufgetreten?	Ja	Nein
3. Hat Ihr Halsumfang seit der letzten Operation wieder zugenommen?	Ja	Nein
4. Nehmen Sie noch Medikamente für die Schilddrüse?	Ja	Nein
Welche Medikamente? Novothyral Euthyrox		
oder welche? -----		
Wieviel Tabletten am Tage? 1/4 1/2 3/4 1 1 1/2		
5. Nehmen Sie täglich das Schilddrüsenmedikament ein?	Ja	Nein
Unregelmäßig?	Ja	Nein
6. Sind Sie noch in ärztlicher Behandlung wegen Ihrer Schilddrüse?	Ja	Nein
Wenn ja, bei wem? -----		
7. Sind Sie in der Zwischenzeit noch einmal wegen der Schilddrüse untersucht worden (Blutabnahmen etc.)?	Ja	Nein
Wenn ja, bei wem? -----		
8. Wurden Sie nach der letzten Schilddrüsenoperation wegen einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) behandelt?	Ja	Nein
9. Sind Sie nochmals am Kropf operiert worden ?	Ja	Nein
Wenn ja, wann -----wo -----		
10. Sind Sie am Hals bestrahlt worden?	Ja	Nein
Wenn ja, wann -----wo -----		
11. Haben Sie eine Radiojodbehandlung bekommen?	Ja	Nein
Wenn ja, wo -----		
12. Haben Sie einen bösartigen Kropf?	Ja	Nein

Tabelle 3: Fragebogen für Patienten nach Operationen
wegen Adenomen mit und ohne Atypien

Nachuntersuchungsdatum:	
Name:	
Geb. Datum:	
Anamnese seit Op:	
Einnahme der SD Medikamente:	- regelmäßig
Firmenname:	- unregelmäßig
	- keine
Sonstige Beschwerden:	
Labor:	TBG
	T_4
	$\frac{TBG}{T_4}$ quotient
	T_3
	TSH basal
	nach TRH Stimulation
Palpation:	
Szintigramm:	
Diagnose:	

Tabelle 4: Erhebungsbogen für die Nachuntersuchung bei Patienten nach Operation wegen Adenomen mit und ohne Atypien

4. ERGEBNISSE

4.1. SCHILDDRÜSENADENOME MIT ATYPIEN

4.1.1. Analyse der Krankenblätter

4.1.1.1. Häufigkeit der atypischen Adenome

Bei 27 Patienten lag nach der endgültigen histologischen Untersuchung, d.h. nach Paraffineinbettung und Serienschnitt, die Diagnose eines atypischen Adenoms vor.

Bezogen auf die Gesamtzahl von 2077 Schilddrüsenoperierten beträgt der Anteil der atypischen Adenome 1,3 %.

4.1.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Operation waren 66,7 % der Patienten nicht älter als 40 Jahre. Die größte Gruppe war die der 31 - 40jährigen. Der älteste Patient war 81, der jüngste 17 Jahre alt.

Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 1 : 2,8.

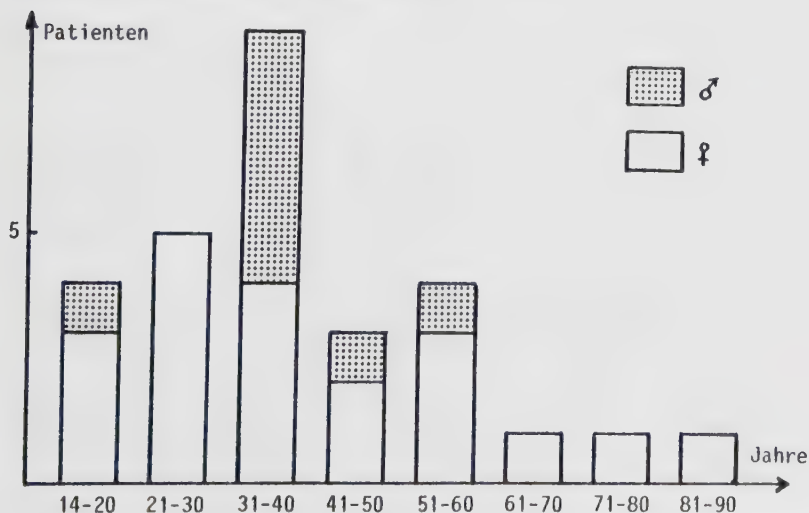


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung bei atypischem Adenom

4.1.1.3. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum post operationem ist bei 48,2 % der Patienten nicht länger als 2 Jahre.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum beträgt 3,6 Jahre. Einzelheiten zeigt die Abb. 4.

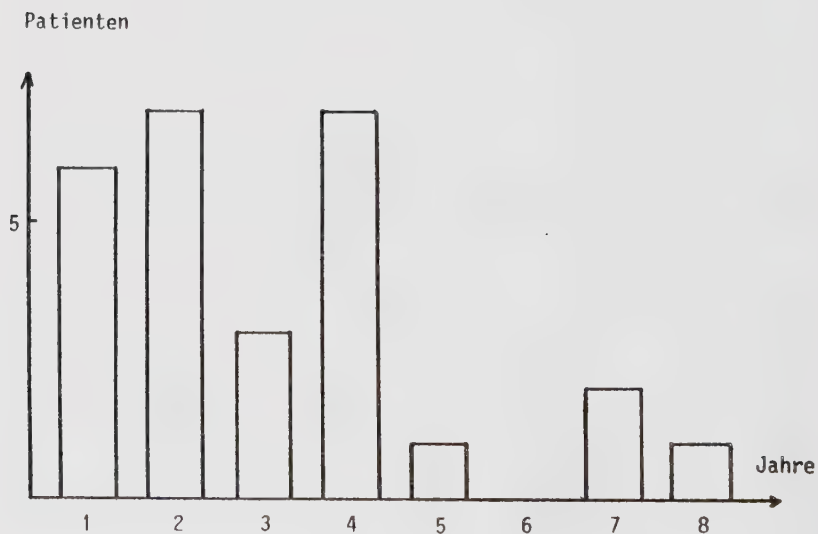


Abb. 2: Zeitintervall zwischen Operation und Nachuntersuchung bei Patienten mit atypischem Adenom

4.1.1.4. Korrelation von Adenomen mit Atypien und szintigraphisch-endokrinologischem Befund

Szintigraphisch zeigte sich bei den Patienten mit einem atypischen Adenom in 81,5 % ein kalter Knoten. 14,8 % davon hatten zusätzlich einen heißen Knoten im Szintigramm. Bei 5 Patienten oder in 18,5 % lag nur ein heißer Knoten vor. Den Zusammenhang zwischen histologischem Adenomtyp und szintigraphischem Befund veranschaulicht Tabelle 5.

Histologische Diagnose	Kalte Knoten	Heiße Knoten	Kalte + Heiße Knoten
Follikuläre Adenome m.A.	8	3	2
Onkozytäre Adenome m.A.	5	2	1
Struma adenomatosa m.A.	1		1
Papilläre Adenome m.A.	4		
Zusammen (100 %)	18 (66,7 %)	5 (18,5 %)	4 (14,8 %)

Tabelle 5: Korrelation des histologischen Befundes mit dem szintigraphischen Befund

4.1.1.5. Adenome mit Atypien und histologische Typisierung

Am häufigsten wurden Atypien bei follikulären Adenomen gefunden. Die zweithäufigste Gruppe mit Atypien waren die onkozytären Adenome. Die weitere Verteilung zeigt Tabelle 6.

Follikuläre Adenome mit Atypien	13
Onkozytäre Adenome mit Atypien	8
Papilläre Adenome mit Atypien	4
Struma adenomatosa mit Atypien	2
n = 27	

Tabelle 6: Atypien und histologischer Adenomtyp

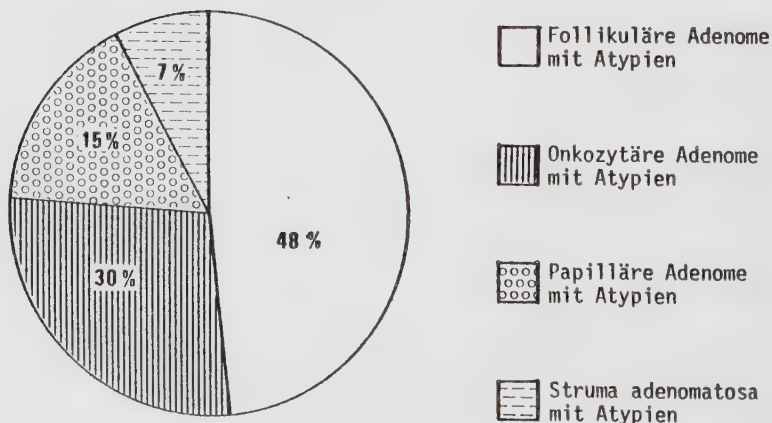


Abb. 3: Prozentualer Anteil von Atypien bei den verschiedenen histologischen Schilddrüsenadenomen

Bezieht man die follikulären Adenome mit Atypien auf die Anzahl der echten follikulären Adenome ohne Atypien, so weisen 23,2 % der insgesamt 69 Fälle Atypien auf (Abb. 6).

Von den insgesamt 9 onkozytären Adenomen zeigten 8 mäßig-gradige bis starke atypische Veränderungen. Zu erwähnen ist hier, daß die herdförmigen onkozytären Umwandlungen, wie sie oft bei einer adenomatösen Struma auftreten, nicht als onkozytäres Adenom angesprochen werden und auch hier nicht aufgeführt wurden.

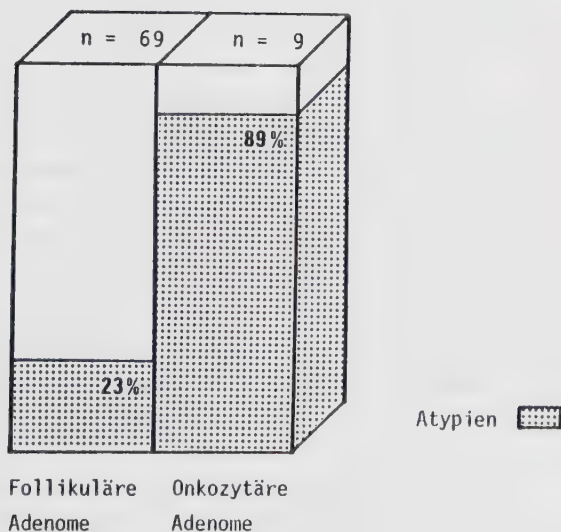


Abb. 4: Häufigkeit von Atypien bei follikulären und onkozytären Adenomen

4.1.2. Intraoperativer Schnellschnitt und Schilddrüsenadenome mit Atypien

4.1.2.1. Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung

28 mal wurde im intraoperativen Schnellschnitt ein atypisches Adenom diagnostiziert. Dabei wurde 18 mal die Aussage "Kein Anhalt für Malignität" gemacht. 8 mal wurde der Schnellschnitt mit der Bemerkung "Malignität nicht sicher auszuschließen" eingeschränkt. 1 mal wurde die Diagnose mit dem Zusatz "Fragliche Dignität" versehen und 1 mal wurde der Malignitätsverdacht geäußert.

4.1.2.2. Endgültige histologische Diagnose im Paraffinschnitt

Von den 28 untersuchten Präparaten konnte 19 mal nach Paraffinschnitt die Diagnose eines atypischen Adenoms bestätigt werden. In 9 Fällen mußte die Diagnose korrigiert werden: Es lag ein Karzinom vor. Die Aufstellung der endgültigen histologischen Diagnose nach Paraffinschnitt bei Schnellschnittdiagnose atypischer Adenome ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Follikuläres Adenom mit Atypien	10	35,6 %
Onkozytäres Adenom mit Atypien	6	21,4 %
Struma adenomatosa mit Atypien	1	3,6 %
Papilläres Adenom mit Atypien	2	7,2 %

FALSCH NEGATIV	Follikuläres Karzinom	6	21,4 %
	Onkozytäres Karzinom	2	7,2 %
	Papilläres Karzinom	1	3,6 %
		n = 28	100,0 %

Tabelle 7: Endgültige Histologie nach Paraffineinbettung von Resektaten mit Schnellschnittergebnis „atypisches Adenom“

4.1.2.3. Übereinstimmung von Schnellschnitt und endgültiger Histologie bei Adenomen mit Atypien

In 9 Fällen wurde im intraoperativen Schnellschnitt ein atypisches Adenom diagnostiziert und die Malignität nicht erkannt. Das entspricht 32,2 % aller Schnellschnitte in der Gruppe der Adenome mit Atypien. Der Malignitätsnachweis erfolgte anhand von Gefäßinvasion.

Versucht man, die einzelnen histologischen Diagnosen und die Treffersicherheit ihrer Schnellschnitte zu korrelieren, so zeigt sich, daß der Schnellschnitt beim follikulären Adenom mit Atypien

mit der höchsten Versagerquote belastet ist. Weitere Einzelheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Histologische Diagnose	Anzahl der Schnellschn.	Übereinstimmung bezügl. Dignität	Nicht eindeutig	Falsch negativ
Follikuläre Adenome m.A.	16	8	2	6
Onkozytäre Adenome m.A.	8	3	3	2
Papilläre Adenome m.A.	3	1	1	1
Struma adenomatosa mit Atypien	1		1	
	28	12	7	9

=====

Tabelle 8: Treffsicherheit der Schnellschnittdiagnose
bei entsprechendem histologischem Befund

4.1.3. Operationsverfahren bei atypischen Adenomen

Berücksichtigt man hierbei die Gruppe derjenigen Karzinome, die intraoperativ aufgrund des Schnellschnittergebnisses für atypische Adenome ohne Malignität gehalten wurden, so ergibt sich folgendes:

Drei verschiedene Operationsverfahren wurden bei Patienten mit der histologischen Diagnose Adenom mit Atypien angewandt: Die Hemithyreoidektomie (Lobektomie), die subtotale Struma - resektion ein- oder beidseitig und die Exstirpation oder Eukleation des Adenoms.

Die einfache Eukleation wurde bei 5 Patienten oder 14 % vorgenommen. Insgesamt 24 mal wurde subtotal reseziert; 14 mal einseitig und 10 mal beidseitig. Dies entspricht 42 % der Eingriffe. Einer Lobektomie wurden 7 Patienten (19 %) unterzogen (Abb. 13).

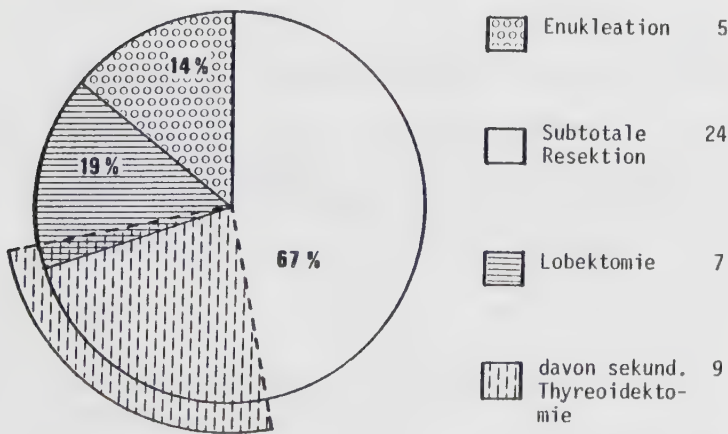


Abb. 5: Operationsverfahren bei atypischen Adenomen

Bei den 9 erst postoperativ erkannten malignen Strumen war in der ersten Operation 8 mal die subtotale Resektion und einmal die Lobektomie angewandt worden (Tabelle 9). In allen 9 Fällen mußte eine sekundäre Thyreoidektomie durchgeführt werden.

Operations- verfahren	Subtot. eins.	Resektion beids.	Enukleation	Lobektomie	
Atypische Adenome	9	7	5	6	27
Postoperativ erkannte Struma maligna	5	3		1	9
	14	10	5	7	36

Tabelle 9: Primäre Operationsverfahren bei atypischen Adenomen und postoperativ erkannter Struma maligna

4.1.3.1. Postoperative Komplikationen

Postoperativ fand sich weder nach primärer Lobektomie noch nach sekundärer Thyreoidektomie eine Recurrenslähmung. Eine Tetanie konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

4.1.4 Analyse der Fragebögen

Alle 27 Patienten mit einem atypischen Adenom wurden angeschrieben und antworteten auch. Die 4 Patienten mit der Diagnose eines papillären Karzinoms werden unter Punkt 4.3. behandelt.

Bei den 23 Patienten mit atypischem Adenom lauteten die Antworten auf die einzelnen Fragen wie folgt:

- 1 Haben Sie seit der letzten Operation wieder einen Kropf bekommen?

Antwort: Ja 0 Nein 23

- 2 Ist wieder ein Knoten am Hals aufgetreten?

Antwort: Ja 1 Nein 22

- 3 Hat Ihr Halsumfang seit der letzten Operation wieder zugenommen?

Antwort: Ja 2 Nein 21

- 4 Nehmen Sie noch Medikamente für die Schilddrüse?

Antwort: Ja 20 Nein 3

- 5 Nehmen Sie täglich das Medikament ein?

Unregelmäßig?

Antwort: Täglich 19 Unregelmäßig 1

- 6 Sind Sie noch in ärztlicher Behandlung wegen Ihrer Schilddrüse?

Antwort: Ja 9 Nein 14

- 7 Sind Sie in der Zwischenzeit noch einmal wegen der Schilddrüse untersucht worden?

Antwort: Ja 17 Nein 6

- 8 Wurden Sie nach der letzten Schilddrüsenoperation wegen einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) behandelt?

Antwort: Ja 0 Nein 23

- 9 Sind Sie nochmals am Kropf operiert worden?

Antwort: Ja 0 Nein 23

- 10 Sind Sie am Hals bestrahlt worden?

Antwort: Ja 0 Nein 23

- 11 Haben Sie eine Radiojodbehandlung bekommen?

Antwort: Ja 0 Nein 23

- 12 Haben Sie einen bösartigen Kropf?

Antwort: Ja 0 Nein 23

Bei 3 Patienten hat der Halsumfang wieder zugenommen oder es ist wieder ein Knoten am Hals aufgetreten. 20 von 23 Patienten nehmen noch Schilddrüsenmedikamente ein und fast alle angeblich regelmäßig. Weniger als die Hälfte der Patienten ist wegen der Schilddrüse noch in ärztlicher Behandlung (n=9), allerdings wurden 17 Patienten zwischenzeitlich noch einmal wegen ihrer Schilddrüse untersucht.

4.1.5. Nachuntersuchung

Die drei Patienten, die angaben, wieder einen Knoten am Hals zu verspüren und einen größeren Halsumfang bekommen zu haben, wurden zur Nachuntersuchung einbestellt.

Anamnese seit der Operation

Die Operation lag bei den 3 Patientinnen 5, 4 und 2 Jahre zurück. Nur bei einer Patientin war 1 1/2 Jahre nach der Operation wieder ein Knoten in der Schilddrüse aufgetreten. Das daraufhin veranlaßte Szintigramm zeigte einen kalten Knoten. Dieser wurde dann punktiert und zytologisch untersucht; es handelte sich um einen unauffälligen Befund.

Klinische Untersuchung

Bei der Palpation fand sich nur bei der Patientin 1,5 Jahre postoperativ ein medial zu tastender Knoten. In den beiden anderen Fällen war das Restschilddrüsengewebe weder knotig noch vergrößert.

Laborchemische Untersuchungen

Bei allen 3 Patientinnen wurden aus peripher-venösem Blut folgende Parameter bestimmt, die sämtlich für eine euthyreote Stoffwechsellaage sprachen:

Parameter	Patienten	R.S. ♀ 38 J.	A.A. ♀ 25 J.	E.M. ♀ 37 J.
T ₃ (80 - 150 ng/dl)		154	211	167
T ₄ (4,5 - 10,0 µg/dl)		6,4	5,5	6,0
TBG (1,1 - 2,9 mg/dl)		2,2	5,2	1,2
$\frac{T_4}{TBG}$ (1,8 - 5,7)		2,9	2,5	5,0
TSH basal (0 - 2,1 µE/ml)		0,6	4,6	0,7
nach TRH (3,0 - 18,0 µE/ml)		8,6	23,0	2,4

Szintigramm

Aufgrund der unauffälligen palpatorischen Befunde und des bereits gesicherten kalten Knotens wurde in keinem Fall eine Szintigraphie für nötig angesehen.

Damit ergab die Nachuntersuchung bei 2 Patientinnen einen unauffälligen Befund. Einmal kam es zum Wiederauftreten eines kalten Knotens, der bioptisch untersucht wurde. Die zytologische Untersuchung ergab hierbei keinen Hinweis auf Malignität.

4.2. SCHILDDRÜSENADENOME OHNE ATYPIEN

Hierbei wurden nur Patienten mit solitärem Adenom erfaßt, bei denen die Restschilddrüse unverändert oder regressiv verändert war. Wie eingangs besprochen, ist die Auswahl derartiger Befunde schwierig, da in Endemiegebieten fließende Übergänge zur Struma adenomatosa und zu adenomatös veränderten Knoten der knotigen Kolloidstruma bestehen.

4.2.1. Analyse der Krankenblätter

4.2.1.1. Häufigkeit der Adenome ohne Atypien

Die Gruppe der Patienten mit solitären Adenomen follikulärer Differenzierung umfaßt 57 Operierte. Dies entspricht 2,8 % aller Schilddrüsenoperierten.

In einem Fall handelte es sich um ein Adenom mit geringen Atypien, das nicht unter der 1. Gruppe aufgeführt wurde. Es zeigte sich, daß nach der Revision der Präparate durch den Pathologen kein onkozytäres Adenom ohne Atypien auszuweisen war. Alle onkozytären Adenome aus unserem Krankengut zeigten Atypien und kamen in die 1. Gruppe.

4.2.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die weitaus größte Gruppe der Patienten, die wegen eines follikulären Adenoms operiert wurden, war zum Zeitpunkt der Operation zwischen 31 und 40 Jahre alt. Älter als 50 Jahre waren nur 1,5 % der Patienten.

Die zweitstärkste Altersgruppe war die der 41 - 50-Jährigen, aus der 14 Patienten (24,1 %) mit follikulärem Adenom zur Operation kamen.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 5,4 : 1.

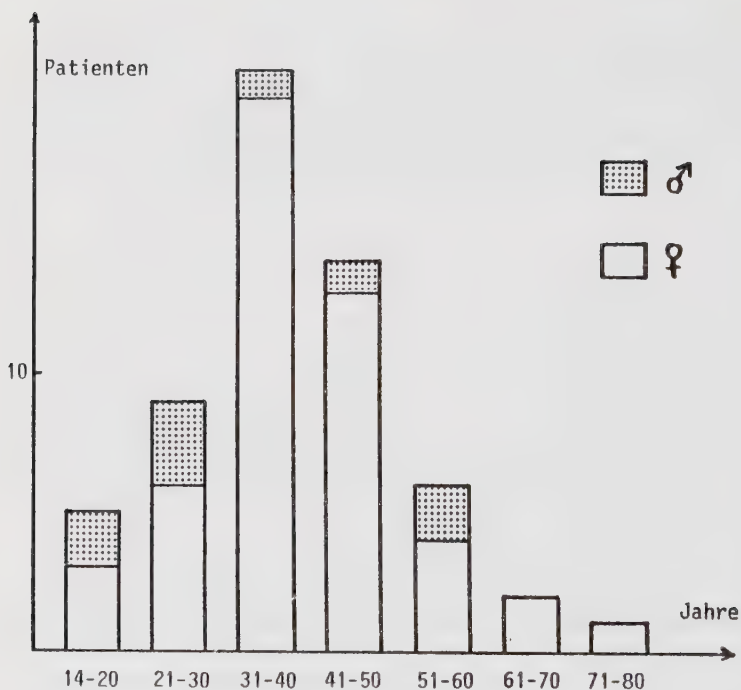


Abb. 6: Alters- und Geschlechtsverteilung bei solitären Adenomen ohne Atypien

4.2.1.3. Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung betrug bei den 58 Patienten mit follikulärem Adenom ohne Atypien zwischen 1 und 11 Jahre.

4 Jahre und länger war der Beobachtungszeitraum nur bei 21 % der Patienten.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum post operationem betrug 2,6 Jahre.

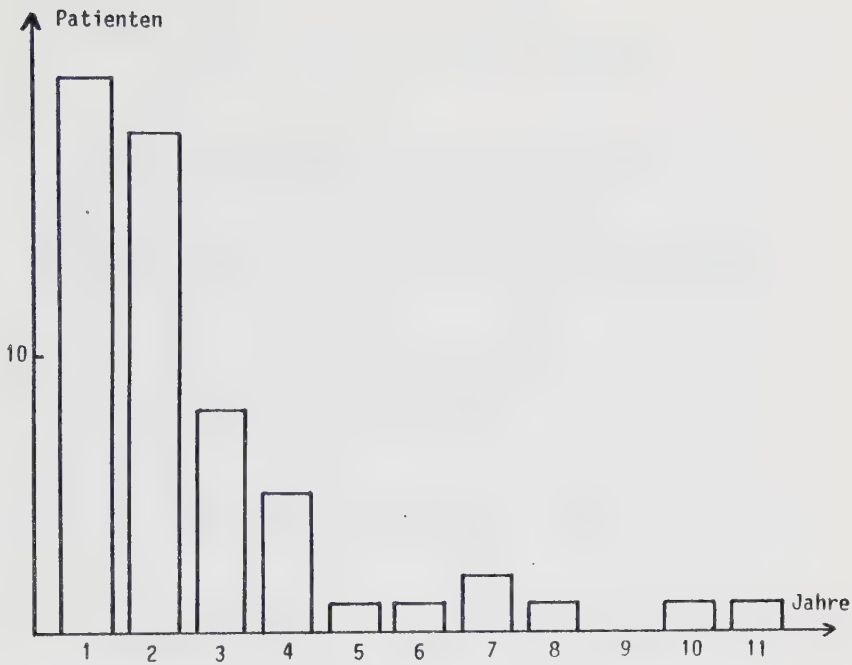


Abb. 7: Intervall zwischen Operation und Nachuntersuchung bei Patienten mit follikulären Adenomen

4.2.1.4. Korrelation von Adenomen ohne Atypien und szintigraphisch-endokrinologischem Befund

23 mal wies die Struma nur kalte Knoten auf. Das entspricht 39,7 % der follikulären Adenome.

Bei 7 Patienten oder 12,1 % aller follikulärer Adenome zeigten sich in einer Schilddrüse sowohl szintigraphisch kalte als auch heiße Knoten.

In 34,5 % der Fälle waren nur speicherungsaktive heiße Knoten zu sehen.

4.2.2. Intraoperativer Schnellschnitt bei Adenomen ohne Atypien

Bei 60,3 % der Patienten mit einem follikulären Adenom wurde intraoperativ ein Schnellschnitt angefertigt (n=35). Berücksichtigt man die Fälle, die nach Paraffineinbettung nicht mehr dem Befund eines Adenoms entsprachen, so erhöht sich die Zahl der zu vergleichenden Schnellschnitte auf 37.

4.2.2.1. Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung

Von den 37 Fällen wurde 27 mal (72,9 %) bereits intraoperativ eine histologische Diagnose genannt. 10 mal wurde mitgeteilt, daß "kein Anhalt für Malignität" vorliege.

4.2.2.2. Endgültige histologische Diagnose im Paraffinschnitt

35 mal konnte die Diagnose eines Adenoms ohne Atypien bestätigt werden (94,6 %). In 2 Fällen (5,4 %) mußte die Diagnose korrigiert werden: Es lag ein Karzinom vor, und zwar 1 mal ein follikuläres Karzinom und 1 mal ein onkozytäres Karzinom.

4.2.2.3. Übereinstimmung von Schnellschnitt und endgültiger Histologie

Bei 2 Patienten wurde im intraoperativen Schnellschnitt ein Adenom ohne Atypien diagnostiziert und die Malignität nicht erkannt. Das entspricht 5,4 % aller aus dieser Gruppe gefertigten Schnellschnitte. Erst in der endgültigen Histologie wurde im Stufenschnitt eine malignitätsbeweisende Gefäßinvasion gefunden.

4.2.3. Operationsverfahren bei Adenomen ohne Atypien

Berücksichtigt man jene zwei Karzinome, bei denen intraoperativ noch von einem Adenom ohne Atypien ausgegangen worden war, so ergibt sich folgendes Bild:

Eine Eukleation wurde bei 11 Patienten (19 %) durchgeführt. 18 mal wurde beidseitig und 26 mal einseitig subtotal reseziert. Dies entspricht 74 % der Eingriffe. In 3 Fällen war die subtotale Resektion mit einer zusätzlichen Eukleation eines Knotens verbunden. Zweimal mußte wegen erwiesener Malignität eine sekundäre Thyreoidektomie vorgenommen werden.

Primär lobektomiert wurden 4 Patienten (7 %).

Postoperativ zeigte sich bei keinem Patienten eine Recurrensparese. Auch trat keine Tetanie auf.

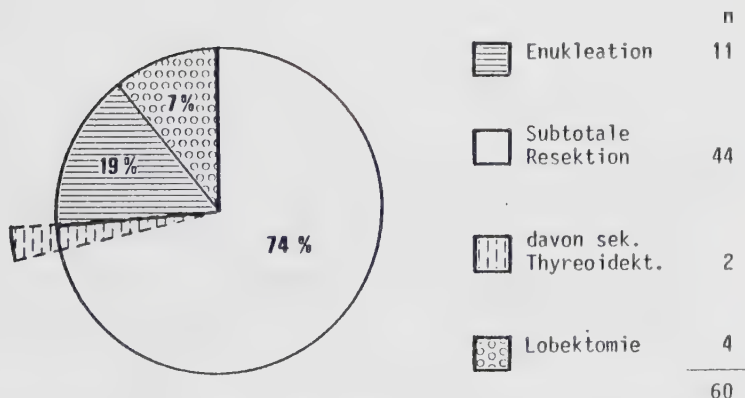


Abb. 8: Operationsverfahren bei Adenomen ohne Atypien

4.2.4. Analyse der Fragebögen

Von den 58 angeschriebenen Patienten mit einem follikulären Adenom antworteten 53 Patienten. Bei 3 Patienten konnte der weitere Verlauf durch Befundmitteilung vom Hausarzt geklärt werden.

Ein Patient war in der Zwischenzeit verstorben. Es handelte sich um einen Unfalltod.

Ein Patient konnte durch die Umfrage nicht erreicht werden, was einer Dunkelziffer von 1,8 % entspricht.

Die Fragen wurden wie folgt beantwortet:

- 1 Haben Sie seit der letzten Operation wieder einen Kropf bekommen?

Antwort: Ja 0 Nein 56

- 2 Ist wieder ein Knoten am Hals aufgetreten?

Antwort: Ja 1 Nein 55

- 3 Hat Ihr Halsumfang seit der letzten Operation wieder zugenommen?

Antwort: Ja 3 Nein 53

- 4 Nehmen Sie noch Medikamente für die Schilddrüse?

Antwort: Ja 49 Nein 7

- 5 Nehmen Sie täglich das Schilddrüsenmedikament ein? Unregelmäßig?

Antwort: Täglich 48 Unregelmäßig 1

- 6 Sind Sie noch in ärztlicher Behandlung wegen Ihrer Schilddrüse?

Antwort: Ja 31 Nein 25

- 7 Sind Sie in der Zwischenzeit noch einmal wegen der Schilddrüse untersucht worden?

Antwort: Ja 41 Nein 15

- 8 Wurden Sie nach der letzten Schilddrüsenoperation wegen einer Schilddrüsenüberfunktion behandelt?

Antwort: Ja 2 Nein 54

- 9 Sind Sie nochmals am Kropf operiert worden?

Antwort: Ja 0 Nein 56

- 10 Sind Sie am Hals bestrahlt worden?

Antwort: Ja 1 Nein 55

- 11 Haben Sie eine Radiojodbehandlung bekommen?

Antwort: Ja 2 Nein 54

- 12 Haben Sie einen bösartigen Kropf?

Antwort: Ja 0 Nein 56

Es gaben 4 Patienten an, wieder einen Knoten am Hals verspürt zu haben bzw. einen vergrößerten Halsumfang bemerkt zu haben. 49 von 56 Patienten nehmen noch Schilddrüsenmedikamente ein, davon fast alle regelmäßig. In ärztlicher Behandlung sind noch 31 Patienten, wegen der Schilddrüse untersucht wurden seit der Operation 41 Patienten. Zwei Patienten wurden wegen Hyperthyreose behandelt.

Zu den Fragen 10 und 11 ist anzumerken, daß bei den 3 Patienten, die diese Frage bejahten, lediglich eine Szintigraphie durchgeführt wurde.

4.2.5. Nachuntersuchung

Aufgrund der Antworten wurden 4 Patienten zur Nachuntersuchung einbestellt.

Anamnese seit der Operation

Die nachuntersuchten Patienten waren vor 4, 2, 2 und 1 Jahr operiert worden. Bei einem Patienten war bereits 1 Jahr nach der Operation wieder ein Knoten in der Schilddrüse aufgetreten. Bei einem weiteren Patienten war dies 2 Jahre nach der Operation festgestellt worden.

Klinische Untersuchung

Ein Patient wies eine leicht vergrößerte Schilddrüse auf. Das Gewebe war weich und nicht knotig zu tasten. Einmal war bereits wieder ein knotiges Strumarezidiv Grad II zu palpieren.

Die anderen beiden Patienten zeigten unauffällige Verhältnisse.

Einnahme der Schilddrüsenmedikamente

3 Patienten nahmen regelmäßig ihre Schilddrüsenmedikamente ein. Nur von einem Patienten wurden die Schilddrüsenmedikamente, die zur Rezidivprophylaxe verordnet worden waren, nicht mehr eingenommen.

Laborchemische Untersuchungen

Bei den 4 Patienten wurden im peripher venösen Blut folgende Parameter bestimmt:

Parameter	H.S. 51 J. ♀	H.L. 40 J. ♀	Z.D. 46 J. ♀	R.Z. 26 J. ♀
T_3 (80 - 150 ng/dl)	130	229	145	94,2
T_4 (4,5 - 10,0 µg/dl)	9,4	12,5	7,5	9,2
TBG (1,1 - 2,9 mg/dl)	1,9	3,0	1,5	2,5
$\frac{T_4}{TBG}$ (1,8 - 5,7)	4,9	3,2	5,0	3,6
TSH basal (0 - 2,1 µE/ml)	1,5	1,9	1,5	0,8
nach TRH (3,0 - 18,0 µE/ml)	9,4	12,8	12,5	8,6

Alle 4 Patienten zeigten somit eine euthyreote Stoffwechsellage. Die leicht erhöhten T_3 - und T_4 -Werte einer Patientin waren auf Östrogeneinnahme zurückzuführen.

Szintigramm

Bei 3 Patienten wurde ein Szintigramm, einmal ein Sonogramm, angefertigt. Die Befunde, die sich dabei ergaben, sind im Folgenden aufgeführt:

H.S.
51 J. : Nodöse Rezidivstruma Grad II.

H.L.
40 J. : Beidseits normal großes Restgewebe (Sonogramm).

Z.D.
46 J. : Normales Restschilddrüsengewebe, kein Rezidiv.

R.Z.
26 J. : Linker Restlappen mäßig vergrößert, kein Rezidiv.

Drei Patienten zeigten bis auf eine teilweise vorhandene mäßige Restschilddrüsenvergrößerung unauffällige Verhältnisse. Bei einer Patientin (H.S. 51 J.), die schon zwei Strumarezidive hatte, zeigte sich bereits 1 Jahr nach der Operation wieder eine nodöse Rezidivstruma II. Grades.

4.3. PATIENTEN MIT PAPILLÄREM ADENOM (PAPILLÄREM KARZINOM)

Wie eingangs erwähnt, nehmen die papillären Adenome eine Sonderstellung ein. Sie werden heute allgemein als Karzinome angesehen. Die Problematik der Beurteilung geht aus der Darstellung der histologischen Befundung hervor, die für die 4 Patienten zur Veranschaulichung wiedergegeben wird.

H.E. "Veränderungen, entsprechend einem proliferierenden, papillären Adenom mit Verkalkungen, ohne
37 J. sicheren Anhalt für Malignität, wobei die Dignität bei diesen Läsionen häufig nicht mit Sicherheit histologisch bestimmt werden kann."

M.B. "Es handelt sich um eine knotige Kolloidstruma mit einem papillären Proliferationsknoten. Außer-
26 J. dem liegen regressive Veränderungen mit Fibrose und Verkalkungen vor. Befunde, die einem papillären Karzinom entsprechen, sind im vorliegenden Material nicht sicher nachzuweisen."

E.M. "Der vorliegende Befund entspricht einem Schilddrüsenadenom mit herdförmiger atypischer follikulärer und papillärer Epithelproliferation und Mikroverkalkungen. Obwohl das histologische Bild stellenweise mit einem hochdifferenzierten Karzinom vereinbar wäre, ergeben sich bei fehlender Invasion und Destruktion keine sicheren Anhaltspunkte für Malignität."

R.A. "Die Deutung des Befundes ist wegen der hier vorliegenden papillären Struktur sehr problematisch.
47 J. Nach WHO-Klassifikation der Schilddrüsenneoplasien bedeutet das Vorkommen papillärer Strukturen praktisch immer die Diagnose Karzinom.... In Bezug auf den vorliegenden Fall und die Frage der therapeutischen Konsequenz erscheint es am sichersten, von der Annahme auszugehen, daß es sich um ein Karzinom handelt."

Bezüglich der klinischen Stellung (Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung etc.) wurden die 4 papillären Adenome bzw.

Karzinome unter 4.1. abgehandelt. Die besondere Bedeutung dieser Gruppe erfordert es jedoch, die angewandten Operationsverfahren sowie den postoperativen Verlauf gesondert darzustellen.

4.3.1. Operationsverfahren bei papillären Karzinomen

Bei 3 Patienten wurde eine beidseitige subtotale Resektion vorgenommen, bei einem Patienten nur eine einseitige subtotale Resektion. Es wurde weder eine Recurrensschädigung noch eine postoperative Tetanie beobachtet.

4.3.2. Analyse der Fragebögen

Alle 4 Patienten beantworteten den Fragebogen.

Ein Patient gab eine Zunahme seines Halsumfanges an. Alle anderen Patienten schilderten keine Beschwerden. Schilddrüsenmedikamente nahmen noch 3 Patienten regelmäßig ein. Diese drei waren auch nach der Operation noch in ärztlicher Behandlung und zwischenzeitlich nachuntersucht worden.

4.3.3. Nachuntersuchung

Da sich bei der histologischen Nachbeurteilung der Präparate eindeutig ein papilläres Karzinom zeigte, wurden die betroffenen 4 Patienten zu einer Kontrolluntersuchung bestellt.

Anamnese seit der Operation

Die Operation lag bei den Patienten 3, 5, 5 und 8 Jahre zurück. Eine Patientin (vor 5 Jahren operiert) gab eine leichte Vergrößerung des Halsumfanges an. Die anderen Patienten waren seit der Operation beschwerdefrei.

Klinische Untersuchung

Zum Ausschluß eines Malignomrezidivs wurde bei dieser Patienten-
gruppe auf eine gründliche Palpation größter Wert gelegt. Ein
Knoten konnte in keinem Fall palpiert werden. Auch an den ablei-
tenden Lymphknotengruppen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Laborchemische Untersuchungen

Nur bei einer Patientin, die über eine Vergrößerung des Hals-
umfanges klagte, wurde eine Untersuchung des peripher-venösen
Blutes vorgenommen. Bei den beschwerdefreien Patienten wurde
darauf verzichtet. Die Einzelwerte sind der nachfolgenden Auf-
stellung zu entnehmen.

Parameter	Patientin	E.H. ♀ 42 J.
T_3 (80 - 150 ng/dl)		176
T_4 (4,5 - 10,0 µg/dl)		10,9
TBG · (1,1 - 2,9 mg/dl)		2,2
$\frac{T_4}{TBG}$ (1,8 - 5,7)		4,9
TSH basal (0 - 2,1 µE/ml)		1,6
nach TRH (3,0 - 18,0 µE/ml)		2,2

Szintigramm

Aufgrund eines unauffälligen palpatorischen Befundes wurde bei keinem Patienten ein Szintigramm für notwendig gehalten.

Damit zeigte sich bei der Nachuntersuchung der 4 Patienten mit papillärem Karzinom trotz der eingeschränkten Operationsverfahren keinerlei Hinweis auf ein Malignomrezidiv.

5. DISKUSSION

In der Literatur gibt es nur wenige Angaben zur Häufigkeit der atypischen Adenome. WARREN und MEISSNER veröffentlichten 1953 in den USA eine Studie, in der die Häufigkeit der atypischen Adenome mit 8,6 % angegeben wurde (61). ANDERSON gibt in einer Monographie die Richtzahl von 2 - 5 % an und an anderer Stelle eine Häufigkeit von 5,3 % für atypische Adenome. Allerdings ist hierbei die untersuchte Patientengruppe nicht genau definiert (1). LANG in Hannover gab 1977 die Häufigkeit der atypischen Adenome und aller Grenzfälle mit 11 % an (35). Von LADURNER wurde jüngst eine Häufigkeit von 8,2 % angegeben (34).

Der niedrige Prozentsatz von 1,3 % atypischen Adenomen in unserem Krankengut läßt sich nur schwer mit den Angaben aus der Literatur vergleichen, da die Auswahl der atypischen Adenome teilweise sehr weit gefaßt wurde (alle schwer zu befundenden Fälle (35)) und die meisten dieser Untersuchungen aus Nichtendemiegebieten stammen.

In Endemiegebieten ist die Knotenbildung in der Schilddrüse häufig. Auf dem Boden einer knotig hyperplastisch veränderten Schilddrüse finden sich oft multiple kalte Knoten oder mehrere adenomatös veränderte Bezirke. Die kalten Knoten weisen histologisch meist ein regressiv zystisches Bild auf. Der solitäre kalte Knoten ist ebenso wie das solitäre Adenom im Endemiegebiet selten.

Was die histologische Differenzierung der atypischen Adenome betrifft, so ist hierüber in der Literatur keine Angabe zu finden. Es zeigt sich in unserem Krankengut aber deutlich, daß die Atypien sich in allen Differenzierungsformen der Adenome finden. Am häufigsten fanden sie sich in der auch zahlenmäßig stärksten Gruppe der

follikulären Adenome. In dieser Gruppe wiederum zeigten die onkologisch differenzierten Adenome fast alle Atypien.

Eine gewisse Sonderstellung der Adenome mit Atypien zwischen den benignen und den malignen Schilddrüsenerkrankungen läßt sich beim Vergleich der Geschlechtsverteilung feststellen. Es zeigt sich, daß sich der von uns für das atypische Adenom ermittelte Quotient Frauen : Männer von 2,8 : 1 weder den in der Literatur angegebenen Zahlen für die Struma maligna noch denjenigen für die benigne Struma zuordnen läßt.

Für die Struma maligna gibt FREYSCHMIDT (1968) diesen Quotient mit 1 an, RÜHER (1972) mit 1,2, HEBERER (1972) mit 2,5 und NERACHER (1975) mit 2 (12, 50, 18 45).

Die Geschlechtsverteilung für die benigne Struma ganz allgemein gibt BÜRNER mit 3,7, HEBERER (1972) mit 4,1 und LINDNER (1975) mit 4,9 an (7, 18, 38).

Bestätigt wird diese Sonderstellung der atypischen Adenome durch die Arbeit von LADURNER (1980), der für die atypischen Adenome einen Geschlechtsquotient von 2,5 : 1 angibt (34).

Dagegen findet sich der für die benigne Struma charakteristische hohe Anteil der Frauen auch in den von uns ermittelten Zahlen für das Adenom ohne Atypien wieder. Hier liegt das Verhältnis Frauen : Männer in unserem Krankengut bei 5,4 : 1.

Einen Streitpunkt bei der histologischen Klassifikation der Schilddrüsenadenome stellen die echten papillären Strukturen dar. Während WARREN, MEISSNER, LINDSAY bereits Mitte der 50er Jahre zusammen mit vielen anderen Autoren die Existenz von papillären Adenomen bestritten (61, 39), gibt es andere Autoren, wie zum Beispiel BAY, die davon berichten, gutartige papilläre Adenome beobachtet zu haben (2). Nach heutiger Auffassung können Verkalkungen, die in den Bezirken mit papillären Strukturen vorkommen, Hinweis auf ein malignes Geschehen sein. Man spricht deshalb auch vom sklerosierenden papillären

Karzinom. Besonders Hinweise auf eine multilokuläre Krebsentstehung beim papillären Adenom sprechen dafür, es den Karzinomen zuzuordnen (1, 61).

Die WHO hat in ihrer Klassifikation von 1974 die papillären Adenome zwar noch aufgeführt, aber gleichzeitig betont, daß diese höchst selten und nicht mit den häufig vorkommenden makropapillären Strukturen zu verwechseln seien (20).

Die meisten Pathologen sehen heute diese echten papillären Strukturen und Adenome als papilläre Karzinome an (35). Die papillären Adenome aus unserem Krankengut sind deshalb heute eindeutig den papillären Schilddrüsenmalignomen zuzuordnen.

Die Abgrenzung der atypischen Adenome gegen die hochdifferenzierten Karzinome ist für den Pathologen problematisch, da Proliferation und Zellatypien noch keine Malignitätskriterien sind. LANG wies 1977 nach, daß nur Gefäßeinbrüche ein Schilddrüsenmalignom beweisen. Diese Gefäßeinbrüche sind aber selbst im Serienschnitt oft nicht zu finden. Damit ist der Karzinomausschluß immer nur wahrscheinlich, aber kaum beweisbar.

Die klinische Bedeutung des atypischen Adenoms ist ebenfalls noch nicht geklärt. Klinische Verlaufskontrollen über längere Zeitschnitte, wie sie jüngst von LADURNER veröffentlicht wurden und auch Ziel dieser Arbeit waren, sind weiterhin nötig, um trotz der geringen Zahl atypischer Adenome am Gesamtkrankengut diese Untergruppe der Struma bezüglich der Dignität richtig beurteilen zu können (34).

Im Vergleich zu den Nichtendemiegebieten, in denen das solitäre Adenom ohne Atypien relativ häufig auftritt, war es in unserem Krankengut selten vertreten. Nur 2,8 % aller Schilddrüsenoperierten wiesen ein follikuläres Adenom ohne Atypien auf. Diese echten follikulären Adenome werden ebenso wie die onkozytären und papillären Adenome von einigen Autoren, insbesondere von ZUKSCHWERDT und BERCHTOLD, als potentiell maligne bezeichnet, d.h. als präkanzeröse

Erkrankungen angesehen (64). Begründet wird dies mit der Beobachtung der Karzinomentstehung in lange vorhandenen Adenomen (5).

Der Begriff der "potentiell malignen" Adenome ist heute in seiner Bedeutung einzuschränken. Die papillären Adenome sind nach neuerer Ansicht den Karzinomen zuzuordnen. Damit ist diese Gruppe nicht mehr unter den potentiell malignen Adenomen zu führen.

Ein weiterer Punkt ist die Treffsicherheit des intraoperativen Schnellschnitts. Hierbei findet sich eine breite Streuung der in der Literatur angegebenen Werte. So fand NAKAZAWA (1968) 3,3 % falsch negative Schnellschnitte (44). HERMANEK fand 1972 17 %, HOLADAY (1974) 0,6 % und BROWN (1975) 11,0 % falsch negative Ergebnisse (26, 28, 8). Von LESSELLS (1976) wird die Rate der falsch negativen Schnellschnittergebnisse mit 0,7 % angegeben (37). Dabei sind die Raten der falsch negativen Ergebnisse immer auf die Gesamtzahl der bei allen Schilddrüsenoperationen durchgeführten Schnellschnitte bezogen.

Die von uns gefundene Rate von 5,4 % falsch negativen Schnellschnitten für die Adenome ohne Atypien liegt in diesem Bereich.

Sehr hoch dagegen liegt die Rate der falsch negativen Ergebnisse mit 32,2 % bei den atypischen Adenomen. Dies erklärt sich aus dem Wesen der atypischen Adenome selbst. Da nur ein Schnitt bei der Schnellschnittuntersuchung angefertigt werden kann, ist es eher Zufall, wenn im Schnellschnitt die Stelle getroffen wird, die eine der nur vereinzelt vorkommenden Gefäßinvasionen zeigt.

Das Wissen um die Problematik der histologischen Diagnostik bei atypischen Adenomen sollte dem Chirurgen geläufig sein.

Der intraoperative Schnellschnitt und die Beurteilung durch den Pathologen noch während der Operation hat in unserer Klinik seit langem seinen Platz in der Strumachirurgie. Trotz der in den letzten Jahren durch die Einführung der Kryotechnik erreichten

Vervollkommenung dieses Untersuchungsverfahrens bleiben die Einschränkungen gültig. (Bei der Kryotechnik werden die Schnitte mit einem Kryomikrotom angefertigt, wobei der Schnitt tiefgefroren bleibt und so praktisch ohne artifizielle Zellstrukturveränderungen unter das Mikroskop des beurteilenden Pathologen kommt.)

Eines der wesentlichen Ziele dieser Arbeit war es, den Krankheitsverlauf von Patienten nach Operation wegen eines Schilddrüsenadenoms zu verfolgen.

Bei den atypischen Adenomen trat kein Rezidiv auf. Bei den follikulären Adenomen war die Rezidivhäufigkeit 1,7 %. In der Arbeit von LADURNER wird die Rezidivhäufigkeit für atypische Adenome mit 7,9 % angegeben, wobei nicht angegeben ist, ob die Patienten einer medikamentösen Rezidivprophylaxe unterzogen wurden (34).

Die Literaturangaben zur Rezidivhäufigkeit bei Adenomen ohne Atypien schwanken stark und lassen meist keinen Hinweis erkennen, ob eine Rezidivprophylaxe durchgeführt wurde (2, 58).

Eine Entartungstendenz, wie sie BERCHTOLD und ZUKSCHWERDT aufgrund histologischer Kriterien annehmen, ließ sich bei beiden Gruppen nicht nachweisen. Einschränkend zu erwähnen ist die kleine Zahl von 85 Patienten und der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum. Dies entspricht völlig dem Ergebnis, das LADURNER jüngst veröffentlichte (34), wobei diese Arbeit einen längeren Beobachtungszeitraum umfaßte.

Die Methode der Verlaufsbeobachtung mittels Fragebogen ist natürlich einiger Kritik zu unterziehen. So bestehen eventuell unterschiedliche Auffassungen bei den Antwortenden darüber, was als Knoten am Hals oder als Vergrößerung des Halsumfanges zu verstehen ist. Der Fragebogen sollte jedoch andererseits dazu dienen, diejenigen Patienten aus der Gesamtgruppe zu finden, bei denen eine Nachuntersuchung angezeigt schien.

Die Tatsache, daß von den 85 Patienten nur einer nicht antwortete und alle Fragebögen vollständig ausgefüllt wurden, zeigt das rege

Interesse dieser Patienten an ihrer eigenen Gesundheit.

Da viele Patienten, die zur Nachuntersuchung gebeten wurden, kein Rezidiv aufwiesen, ist anzunehmen, daß die Fragen nach etwaigen Rezidiven von den Patienten im Zweifelsfall positiv beantwortet wurden.

Auch, daß alle Patienten, die zur Nachuntersuchung gebeten wurden, diese Möglichkeit wahrnahmen, spricht für das Interesse der Patienten. So ist anzunehmen, daß die Fragebögen gewissenhaft ausgefüllt worden sind und eine objektive Aussage möglich wurde.

Bei der Nachuntersuchung wurden nur die Patienten szintigraphisch untersucht, bei denen aufgrund der Klinik eine Indikation gegeben war. Die laborchemischen Parameter lagen bei allen Patienten im Normbereich. Die hohen T_3 - und T_4 -Werte der Patientin H.L. erwiesen sich als östrogeninduziert. Lediglich die Stimulierbarkeit der Schilddrüse im TRH-Test war in zwei Fällen erhöht. Aus diesem Grund wurde eine Steigerung der Schilddrüsenhormondosis empfohlen.

Bei der operativen Behandlung der Erkrankungen der Schilddrüse stehen prinzipiell 3 Methoden zur Verfügung. Eine Enukleation ist bei Adenomen der Schilddrüse die Methode der Wahl (19, 46). Dabei wird das Adenom ringsum mit Klemmen markiert und dann scharf präpariert. Die Abtragungsstelle wird vernäht. Die restliche Schilddrüse wird belassen.

Bei der endemischen Jodmangelstruma ist im allgemeinen die subtotale Resektion angezeigt. Operationsziel ist die Verkleinerung des Schilddrüsenparenchyms besonders im degenerativ cystischen Bereich, der meist als kalter Knoten imponiert. Es bleiben Schilddrüsenreste von ca. 3 x 2 x 2 cm Größe zurück.

Ein differenziertes Karzinom bedingt immer eine Thyreoidektomie wegen der Gefahr eines multizentrischen bzw. bilateralen Auftretens der Karzinome, wie es vor allem bei den papillären Karzinomen beobachtet wurde (56, 63). Anschließend steht die nuklearmedizinische

Nachkontrolle bzw. Nachbehandlung. Insbesondere jodspeichernde Metastasen können im Ganzkörperszintigramm gefunden oder ausgeschlossen werden (46).

Vergleicht man aus der Gruppe der atypischen Adenome die angewandten Operationsverfahren und die Rezidivrate, so zeigt sich, daß trotz sparsamer Resektionen bei 74,1 % der Patienten in keinem Fall ein Rezidiv gefunden wurde. Auch die 4 Patienten mit papillärem Karzinom zeigten, obwohl alle nur subtotal reseziert worden waren, keinerlei Hinweis auf ein Rezidiv. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die durchschnittliche Beobachtungszeit mit 3,6 Jahren zu kurz ist, um ein abschließendes Urteil zu erlauben.

Bei der Gruppe der Adenome ohne Atypien fand sich ein Rezidiv, bei dem sich aber kein Hinweis auf eine maligne Entartung ergab. Das Operationsverfahren bestand in 93,2 % der Fälle in einer subtotalen Resektion bzw. Enukleation. Auch hier ist der durchschnittliche Beobachtungszeitraum allerdings relativ kurz: 2,6 Jahre.

Aufgrund der erhobenen Daten am eigenen Krankengut und der Hinweise in der Literatur halten wir das Schnellschnittergebnis bei den Adenomen ohne Atypien für aussagekräftig genug, nur eine subtotale Resektion oder Enukleation durchzuführen. Wegen der hohen Fehler-rate empfehlen wir bei den atypischen Adenomen die primäre Lobektomie der betroffenen Seite.

Aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse halten wir eine sekundäre Thyreoidektomie bei unseren 4 Patienten mit atypischen papillären Adenomen für nicht angezeigt. Heute würden wir selbstverständlich eine Thyreoidektomie durchführen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war es, anhand des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik München die Häufigkeit von Schilddrüsenadenomen mit und ohne Atypien in einem Endemiegebiet zu bestimmen, die Frage der Sicherheit des intraoperativen Schnellschnittergebnisses zu untersuchen und mit einer Nachuntersuchung einen Beitrag zu Langzeitergebnissen nach Operation wegen derartiger Adenome zu leisten.

Die Studie wurde unter Zuhilfenahme von Operationsbüchern, Krankenblättern und Erhebungsbogen, die den Patienten zugesandt wurden, durchgeführt. Zeigten sich Auffälligkeiten in den Antworten, wurden die Patienten einbestellt und klinisch untersucht. Außerdem wurden die histologischen Schnellschnittpräparate und nicht eindeutige Befunde der Präparate nach Paraffineinbettung revidiert.

Unter den 2077 Strumapatienten, die vom 1.1.1968 bis 31.12.1978 in der Chirurgischen Universitätsklinik operiert wurden, fanden sich 27 Patienten (1,3 %) mit der histologischen Diagnose „atypisches Adenom“. 58 Patienten (2,8 %) wiesen histologisch ein follikuläres Adenom ohne Atypien auf.

Von 83 der 85 Patienten lag eine Antwort vor. Ein Patient war verstorben. Nicht erfaßt wurden 1,2 %. Der Beobachtungszeitraum seit der Operation war mit durchschnittlich 2,6 und 3,6 Jahren relativ kurz.

Bei der Nachbeurteilung der histologischen Befunde aller Patienten zeigte sich, daß 4 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Operation ein papilläres Adenom mit Atypien diagnostiziert worden war, heute zu den papillären Karzinomen zu rechnen wären.

Operationstechnisch war bei den Patienten mit atypischem Adenom in 74,1 % subtotal reseziert oder enukleiert worden. In 25,9 % war lobektomiert worden, wobei keine Recurrensparese und keine Tetanie auftraten. Bei den Adenomen ohne Atypien wurde in 93,2 % reseziert bzw. enukleiert.

Aus der Gruppe der atypischen Adenome wurden 3 Patienten nachuntersucht. Es fand sich kein Rezidiv. Bei den follikulären Adenomen kamen 4 Patienten zur Nachuntersuchung, wobei ein Rezidiv gefunden wurde. Auch die 4 Patienten mit papillärem Karzinom wurden unter dem Gesichtspunkt eines malignen Rezidivs nachuntersucht. Es fand sich keine Auffälligkeit.

Ein Vergleich der Ergebnisse des intraoperativen Schnellschnittes und der Histologie nach Paraffineinbettung zeigte bei den atypischen Adenomen mit 32,2 % einen hohen Anteil falsch negativer Schnellschnittergebnisse. Bei den Adenomen ohne Atypien waren nur 5,4 % der Schnellschnittergebnisse falsch negativ.

Das Schnellschnittergebnis bei den Adenomen ohne Atypien ist aussagekräftig genug, um nur eine Enukleation bzw. subtotale Resektion durchzuführen. Bei nicht eindeutigem Befund oder Vorliegen eines atypischen Adenoms im Schnellschnitt ist aufgrund der hohen Rate falsch negativer Befunde die primäre Lobektomie der betroffenen Seite angezeigt.

Eine Entartungsneigung der follikulären Adenome konnte nicht gezeigt werden, obwohl die relativ kurze Nachbeobachtungszeit die Aussage einschränkt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ANDERSON, W.A.D., J.M. KISSANE: Pathology 7th Edition.
Mosby Company, St. Louis Vol. 1: 1629-1647 (1977)
- 2) BAY, V.: Schilddrüsenadenome und Rezidivstruma.
Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie 316: 101-104 (1966)
- 3) BECKER, M.: Indikation und operativer Eingriff bei den verschiedenen Formen und Stadien der malignen Struma.
Langenbecks Arch. f. klin. Chirurgie 349: 135-138 (1979)
- 4) BEITINGER, M.: Die maligne Struma.
Med. Diss. München (1977)
- 5) BERCHTOLD, R., P.A. GRÉTILLAT, M.P. KÜNIG, E. PEDRINIS,
H. ROESLER, D. ALLGÜWER: Vorstufen bösartiger Geschwülste
der Schilddrüse. Helv. chir. Acta 40: 587-592 (1973)
- 6) BERKHOFF, M., E. UNGEHEUER: Muß der kalte Knoten weiterhin
als absolute Operationsindikation gelten?
Der Chirurg 50: 222-226 (1979)
- 7) BÖRNER, W., M. LAUTSCH, E. MOLL, W. ROMEN: Die diagnostische
Bedeutung des kalten Knotens im Schilddrüsenzintigramm.
Med. Welt 60: 892 (1965)
- 8) BROWN, L., S. KANTOUNIS: The Thyroid Nodule.
Am. Journ. of Surgery 129: 532-536 (1975)
- 9) DROESE, M.: Stellenwert der Zytologie in der Diagnostik der
Schilddrüsentumoren.
61. Verh. der dt. Gesellschaft f. Pathologie: 283-286 (1977)

- 10) EDER, M., P. GEDIGK: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
30.Aufl.: 433 (1977)
- 11) FLORACK, G., R. SAILER, W.F.D. HORST: Das sogenannte Onkozytom der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 105: 983-987 (1980)
- 12) FREYSCHMIDT, P.: Schilddrüsenerkrankungen.
Stuttgart, Thieme Verlag: 144 (1968)
- 13) FUTOSHI, I.: Surgical significance of capsule invasion of adenoma of the thyroid.
Surg., Gyn. & Obst. 144: 710-712
- 14) GÖNTHER, B., E. KIFFNER, F. SPELSBERG, U. LÜHRS:
Besonderheiten bei Diagnose und Therapie maligner Strumen.
Münch. med. Wschr. 118: 282 (1976)
- 15) GÖNTHER, B.: Die Bedeutung des intraoperativen Schnellschnitts für Diagnose und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome.
Zbl. Chirurgie 103 : 382 (1978)
- 16) HASTINGS, K. WRIGHT, G.N. BURROW, S. SPAULDING, D.G. SHEAHAN:
Current therapie of thyroid nodules.
Surg. clinics of North Am. 54 : 277 - 287 (1974)
- 17) HAZARD, J.B., R. KENYON : Atypical adenoma of the thyreoid.
Am.Med. Assoc.Arch. Pathol. 58: 554 - 563 (1954)
- 18) HEBERER, G., U. FRIEDEL, O. GIERSBERG, B. GÖNTHER: Die operative Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 22, 30 : 2346 (1972)

- 19) HEBERER, G., W. KÜLE, H. TSCHERNE: Chirurgie
Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1977)
- 20) HEDINGER, CH., L.H. SOBIN:
Histological Typing of Thyroid Tumors.
Int.histol.classif.of Tumors No. 10 WHO Genf (1974)
- 21) HEDINGER, CH.: Normale und pathologische Anatomie der
Schilddrüse. Verh.dtsch.Ges. inn. Med. 66: 13 (1960)
- 22) HEER, K.DE., G. KOCH, W. BÜCKER:
Chirurgische Taktik beim kalten Knoten in der Schilddrüse.
Indikation und morphologische Diagnostik.
Zbl. Chirurgie 104: 557-563 (1979)
- 23) HEIM, W.: Die "funktionskritische" Operation bei Schild-
drüsenerkrankungen.
Zbl. Chir. 86: 755 (1961)
- 24) HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Dtsch.med. Wschr. 100 : 2223 (1975)
- 25) HERFARTH, CH.: Chirurgische Therapie des Schilddrüsen-
karzinoms. Therapiewoche 27: 47-52 (1977)
- 26) HERMANEK, P., H. BÖNTE:
Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung.
Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1972)
- 27) HÜBL, R.: Die operative Behandlung des autonomen Adenoms
der Schilddrüse.
Med. Diss. München (1977)
- 28) HOLADAY, W.J., D. ASSOR:
Ten Thousand Consecutive Frozen Sections.
Am. Journ. of clinical pathology 61 : 769-777 (1974)

- 29) JUNGINGER, T., H. FINSTERER, F. SPELSBERG, R. ERPENBECK,
H. PICHLMAIER: Die Cytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. Suppl. 1972
- 30) KASUMI, N. Die operative Behandlung der hyperthyreoten Struma.
Med. Diss. München (1977)
- 31) KLEIN, E., J. KRACHT, H.L. KROSKEMPER, D. REINWEIN, P.C.SCRIDA:
Praxis der Schilddrüsendiagnostik. Zusammenfassende Richtlinien
aufgrund einer Konferenz von 26 deutschen Schilddrüsenexperten.
Dtsch.med.Wschr. 98: 2362 (1973)
- 32) KOCH, B., G. SIMONIS, H.E. FARTHMAN:
Der kalte Strumaknoten im Endemiegebiet.
Dtsch. med. Wschr. 104: 1632-1634 (1979)
- 33) LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag Zürich (1971)
- 34) LADURNER, D., F. HOFSTÄDTER, R. SCHISTEK: Atypisches
Schilddrüsenadenom. Langenbecks Arch.Chir. 351: 125 (1980)
- 35) LANG, W., A. GEORGII, Z. ATAY: Differentialdiagnose zwischen
atypischem Adenom und follikulärem Carcinom der Schilddrüse.
61. Verh. der dt. Gesell.f.Path.: 275 - 279 (1977)
- 36) LEDERER, B., G. WEISER, G. LEITNER:
Das onkozytäre Adenom der Schilddrüse im Endemiegebiet.
61. Verh.der dt.Gesell.f. Path.: 280-282 (1977)
- 37) LESSELLS, A.M., J.G. SIMPSON:
A retrospective analysis of accuracy of immediate frozen
section diagnosis in surgical pathology.
Brit. Journ. of Surg. 63: 327-329 (1976)
- 38) LINDER, M.M., H.G. VOIGT: Die Wirkung einer Rezidivprophylaxe
nach Strumaresektion.
Med.Klin. 70: 847 (1975)

- 39) LINDSAY, S.: Carcinoma of the thyreoid.
Verlag Ch. C. Thomas Springfield/Ill. (1960)
- 40) LÜHRS, U.:
Die pathologische Anatomie der Struma maligna.
Der Chirurg 47: 413-421 (1976)
- 41) LÜHRS, U., W. PERMANETTER, F. SPELSBERG, M. BEITINGER:
Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinomformen in einem Struma-Endemiegebiet.
61. Verh.d.dt.Ges.f.Path.: 268-274 (1977)
- 42) LÜHRS, U.: Struma maligna, prä- und intraoperative Diagnostik aus pathologisch anatomischer Sicht.
Bericht über Symposium. B.Braun - Dexon München (1977)
- 43) MÖLLER, H.A.:
Erscheinungsbild und Differentialdiagnose epithelialer Schilddrüsentumoren in der Feinnadelbiopsie.
61. Verh.d.dt.Ges.f.Path. : 286 - 289 (1977)
- 44) NAKAZAWA, H., P. ROSEN, N. LANE, R. LATTES:
Frozen Section Experience in 3000 Cases.
The Am. Journ. of clinical Pathology 49: 41-51 (1968)
- 45) NERACHER, H., CH. HEDINGER: Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974.
Schweiz.med.Wschr. 105: 1002 (1975)
- 46) PICHLMAYR, R., B. GROTELOSCHEN: Chirurgische Therapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1978)
- 47) PICKARDT, C.R., K. HORN, P.C. SCRIBA:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
Internist.13: 133 (1972)

- 48) PICKARDT, C.R., F. ERHARDT, J. GRONER, H.G. HEINZE, K. HORN,
P.C. SCRIBA: Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH
bei autonomen Adenomen der Schilddrüse.
Dtsch.med. Wschr. 98: 152 (1973)
- 49) PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, K. HORN, P. LEHNERT, P.C.SCRIBA:
Therapeutische Suppression der TSH - Sekretion bei blander
Struma, Rezidivstruma und zur Rezidivprophylaxe nach
Strumaresektion.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 80: 1352 (1974)
- 50) RÜHER, H.D., H. RUDOLPH, H. WUNSCH, J. GRIEP: Der szinti-
graphisch kalte Knoten der Schilddrüse als Malignomverdacht
und seine tatsächliche Bestätigung.
Langenbecks Arch.f.klin. Chir. Suppl.Chir.Forum: 191 (1972)
- 51) RÜHER, H.D., B. OELLERS, R. WAHL, K. WUNSCH:
Chirurgie der Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 21: 2433 (1974)
- 52) SCHOTZ, C.v.: Die operative Behandlung der blanden und
malignen Struma sowie der Thyreoiditis.
Med. Diss. München (1977)
- 53) SCRIBA, P.C.: Fehler in der Diagnostik und Therapie von
Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Welt 24: 1977 (1973)
- 54) SCRIBA, P.C.: Epidemiologische Einteilung der endemischen
Struma. Dtsch.med.Wschr. 99 : 299 (1974)
- 55) SLOAN, L.W., V.K. FRANTZ: Nontoxic goiter.
in: The Thyroid II. ed. Verlag Hoeber - Harper
New York (1975)
- 56) SPELSBERG, F., B. GONTHER, G. HEBERER: Präoperative Aspekte
und chirurgische Behandlung der Struma maligna.
Chirurg 47: 429 - 434 (1976)

- 57) SPELSBERG, F.: Struma maligna aus chirurgischer Sicht.
in: Aktuelle Fragen aus der Rektum-, Kolon- und Struma-
chirurgie. B. Braun - Dexon Bd. 4 (1976)
- 58) STEINER, H., G. ZIMMERMANN:
Reintervention an der Schilddrüse - Das Strumarezidiv.
Der Chirurg 50 : 531 - 536 (1979)
- 59) VOIGT, H.G., M.M. LINDNER, E. UNGEHEUER: Die chirurgische
Therapie der Schilddrüsenerkrankungen.
Dtsch. Ärzteblatt 24: 1595 (1973)
- 60) WAHL, R., J. HIEVERGELT, H.D. RÜHER, B. OELLERS:
Radikale Thyreoidektomie wegen maligner Schilddrüsen-
tumore.
Dtsch.med. Wschr. 102 : 13 - 20 (1977)
- 61) WARREN, S., W.A. MEISSNER: Tumors of the thyroid gland.
Atlas of tumor pathology IV F 14 : 11
Published by Armed Forces Institute Washington (1953)
- 62) ZUKSCHWERDT, L., V. BAY, W. HORST: Das toxische Adenom
der Schilddrüse. Med. Klin. 58 : 598 (1963)
- 63) ZUKSCHWERDT, L., V.BAY: Die gezielte Operationstechnik
im Nichttendemiegebiet. Wien.med.Wschr. 113 : 823 (1963)
- 64) ZUKSCHWERDT, L., V.BAY, H.D. FRANKE, R. MONTZ, C.SCHNEIDER:
Die maligne Struma. Chirurg 39 : 163 - 167 (1968)
- 65) ZUMTOBEL, V., B. GÖNTHER, O. GIERBERG, H. KUTZIM:
Gutartige Schilddrüsenerkrankungen.
in: Heberer, G., G. Hegemann (Hrsg) Indikationen zur
Operation.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 335 (1974)

8) DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Heberer für die freundliche Überlassung des Themas, sowie der Krankenblattunterlagen.

Herrn Prof. Dr. F. Spelsberg danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Fragebogenaktion, sowie die aufmerksame Durchsicht.

Herrn Prof. Dr. U. Löhrs gilt mein Dank für die histologische Nachbeurteilung sämtlicher Befunde, sowie für mehrere informative Gespräche.

Frau Prof. Dr. C.R. Pickardt danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Nachuntersuchungen.

Ganz besonders danke ich Herrn Priv.Do. Dr. B. Günther für die Einführung in die Problematik der Schilddrüsenadenome und für die fortwährende lebenswürdige Anleitung bei der Arbeit, sowie zahlreiche Gespräche und Anregungen.

9) LEBENSLAUF

Am 9. Oktober 1955 wurde ich, Werner Ernst Zanzinger, als Sohn des Schreinermeisters Ernst Zanzinger und seiner Ehefrau Paula, geb. Beyer, in München geboren. Nach vier Jahren Volksschule trat ich 1966 in das Gisela-Gymnasium in München ein, wo ich 1975 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München das Medizinstudium, wo ich im August 1977 auch das Physikum ablegte. Im November 1981 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

München November 1981

